

개에서 진드기 살충제 amitraz의 단회피하투여 독성시험

허정두¹ · 김영길¹ · 이현숙¹ · 김충용¹ · 박승춘² · 신진영 · 김성호 · 신동호 · 김중춘*

전남대학교 수의과대학, ¹한국화학연구원 부설 안전성평가연구소, ²경북대학교 수의과대학

Received May 18, 2004 / Accepted June 28, 2004

A Single Subcutaneous Dose Toxicity Study of The Acaricide Amitraz in Beagle Dogs. Jeong-Doo Heo¹, Young-Kil Kim¹, Hyun-Sook Lee¹, Choong-Yong Kim¹, Seung-Chun Park², Jin-Young Shin, Sung-Ho Kim, Dong-Ho Shin and Jong-Choon Kim*. *College of Veterinary Medicine, Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea, ¹Korea Institute of Toxicology, KRICT, Daejeon 305-600, Korea, ²College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University, Daegu 702-701, Korea* – The present study was carried out to investigate the potential acute toxicity of amitraz by a single subcutaneous dose in beagle dogs. The test chemical was administered subcutaneously to male beagle dogs at dose levels of 0, 2, 10, or 50 mg/kg. Mortalities, clinical findings, and body weight changes were monitored for the 14-day period following the administration. At the end of 14-day observation period, hematology, serum biochemistry, and gross postmortem examinations were examined. A single dog in the 50 mg/kg group was found dead on day 3 after treatment and the other two dogs in the group were sacrificed because of the severe clinical signs on day 7 after treatment. Treatment related clinical signs, including anorexia, edema, mass and abscess formation in the injection sites, depression, vomiting, lacrimation, decreased locomotor activity, ataxia, recumbency, paresis in the limbs, and/or moribundity were observed in all treatment groups in a dose-dependent manner. Decreased or suppressed body weight gain was also observed dose-dependently in all treated groups. In autopsy, dead animals in the 50 mg/kg group showed muscular hemorrhage and inflammation in the injection sites and congestion in the liver and kidney. The terminal sacrificed animals in the 10 mg/kg group also exhibited muscular hemorrhage and inflammation in the injection sites. Whereas, no treatment related effects on hematology and serum biochemistry were observed on day 14 after treatment at any dose tested. On the basis of the results, it was concluded that a single subcutaneous injection of amitraz to beagle dogs resulted in increased incidence of abnormal clinical signs and death, decreased body weight, and increased incidence of abnormal gross findings. In the experimental conditions, the LD₅₀ value of amitraz was 22.3 mg/kg (95% confidence limit not specified) and the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) was considered to be below 2 mg/kg for male dogs.

Key words – insecticide, amitraz, acute toxicity, LD₅₀ value, dogs

Amitraz (triazapentadiene (N,N'-(methylimino) dimethylidylidene)di-2,4-xylylidine)는 formamidine 계열 화학물질군의 살충제로서, 붉은 잎애매(red spider mites)와 잎벌레(leaf miners), 각지벌레(scale insects), 진딧물(aphids) 등의 조절에 폭 넓게 사용되고 있고, 수의학분야에서는 진드기, 이, 모낭충, 기타 해충 등 외부기생충을 구제하는데 주로 이용되고 있다[16,17]. 미국 환경보호청[18]에 따르면, 본 물질은 class III에 속하는 약한 독성물질로서 마우스에서 경구반수치사량(median lethal dose, LD₅₀)은 1600 mg/kg 이상이라고 한다. 랫드 경구반수치사량은 600 mg/kg이고, 경피 반수치사량은 1600 mg/kg 이상이라고 한다. 개에 대한 경구반수치사량은 100 mg/kg으로 보고되어 있다[13]. 실험동물에서 밝혀진 주요 독성영향으로서는 진정(sedation), 중추신경계 억압, 서맥(bradycardia), 저체온, 저혈압, 호흡완만, 고창증(bloat), 위장

관운동의 감소, 다뇨(polyuria), 구토, 식욕부진, 산동(mydriasis), 고혈당증(hyperglycemia) 등이 알려져 있다[3,10]. 본 물질은 경구 또는 피부 노출시 흡수율이 매우 높기 때문에 사람이나 동물에 대한 독성학적 위해성(risk)은 매우 높은 것으로 알려져 있다[4,5,14,19]. 앞에서 살펴본 바와 같이 amitraz의 경구반수치사량은 개의 100 mg/kg에서부터 마우스의 1600 mg/kg 이상까지 동물 종간에도 많은 차이가 있으며, 특히 개가 가장 민감한 것으로 알려져 있다. 이로 인해 개의 amitraz 중독은 빈번하게 발생하고 있으나 이에 대한 연구보고는 매우 제한되어 있다[2,5,7,8]. 더군다나 개에 있어서 주요 노출경로 중의 하나인 경피노출에 의한 독성영향의 평가는 거의 수행된 바가 없다. 최근, 애완동물 산업의 급속한 발전으로 개를 포함한 애완동물의 외부기생충 박멸을 위한 amitraz의 사용량은 크게 증가하고 있다. 따라서, 개에서 경피노출에 의한 독성학적 특성을 규명하는 것은 본 시험물질의 안전성 확보뿐만 아니라 동물종간의 독성학적 특성의 규명에도 유용한 정보를 제공하게 될 것이다.

*Corresponding author

Tel : +82-62-530-2827, Fax : +82-62-530-2809

E-mail : toxkim@chonnam.ac.kr

본 연구는 비글 개에 대한 amitraz의 급성독성 잠재력을 평가하기 위하여 농촌진흥청(Rural Development Administration) [15] 및 경제협력개발기구(Organisation for Economic Cooperation and Development, OECD) [12]의 독성시험기준에 준하여 단회피하투여 독성시험을 수행하였다. 사람 및 개에 있어서 본 시험물질의 주요 노출경로는 피부이지만 본 시험에서는 피하를 투여경로로 선택하였다. 개를 이용한 경피독성시험은 시험물질의 적용에 많은 어려움이 있기 때문에 독성시험에서는 대체경로로서 피하투여가 많이 이용되고 있다. 피하투여의 경우, 경피투여된 시험물질과 흡수경로가 거의 유사할 뿐만 아니라 경피투여에 비해 더 많은 양의 시험물질을 투여할 수가 있으며, 개체 내로 투여된 시험물질의 양을 정확하게 계산할 수 있는 장점이 있다[9].

재료 및 방법

시험동물 및 사육환경

5개월령의 비글 개를 Covance Research Product Inc. (Cumberland, VA, USA)로부터 구입하여 2주간 순화·사육하였다. 순화기간 중 임상증상, 혈액검사, 뇨검사, 안검사 및 심전도 검사를 실시하였고, 건강한 수컷 12마리를 선택하여 시험에 공시하였다. 동물실의 사육환경은 온도 23±3℃, 상대습도 50±10%, 환기횟수 13~18회/h, 조명시간 12시간(오전 7시 점등~오후 7시 소등) 및 조도 200~300 lux로 설정된 차폐시설에서 수행하였다. 동물은 스테인레스 철망사육상자(700W×700L×800H mm)에 개체별로 수용하였고, 개용 고행사료(오리엔탈호모사: 日本 東京都 板橋區 小豆泥 3-6-10)는 일일 마리당 300 g 씩, 그리고 멸균수도수는 일일 마리당 1000 ml씩으로 제한 급여하였다. 동물의 개체식별은 이개부내측의 tattoo 번호와 사육상자 전면에 개체식별카드를 이용하였다. 본 시험은 국제실험동물관리인증협회(Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International)로부터 인증된 시설에서 수행하였으며, 동물은 미국 NRC (National Research Council)의 실험동물의 관리 및 사용기준에 준하여 유지하였다[11].

시험물질 및 투여

시험물질은 시판되고 있는 상품(녹십자수의약품, 용인)을 구입하여, 투여 직전에 각 투여용량에 맞게 증류수로 희석하여 조제하였다. 투여액량은 투여직전에 측정된 체중을 기준으로 kg당 0.5 ml의 액량으로 경배부에 1회 피하투여 하였다.

시험군의 구성 및 투여용량의 설정

건강한 수컷동물 12마리를 선발하여 대조군과 2, 20 및 50 mg/kg의 4개 시험군에 체중이 균등히 분포하도록 무작위로 3마리씩 분배하였다. 본 시험에 사용된 용량은 이전 시험들의 연구결과를 참조하여 충분히 독성이 나타날 것으로 예상

되는 50 mg/kg을 고용량으로 설정하였고, 공비 5를 적용하여 10 및 2 mg/kg의 중간 및 저용량군을 추가하였다.

사망률 및 일반증상의 관찰

시험물질 투여 후 1시간에서 6시간까지는 매시간 마다, 그리고 투여 다음날부터 14일까지는 매일 1회씩 일반증상과 사망유무를 관찰·기록(Labcat System, Innovative Programming Associates Inc., NJ, USA) 하였다. 사망동물과 빈사동물의 경우, 발견 즉시 부검하여 육안적 부검소견을 관찰하였다.

체중측정

시험에 사용된 모든 동물에 대하여 투여개시전과 투여 후 1, 3, 7 및 14일에 체중을 측정하였다.

혈액학적 검사

투여 후 14일째에 요측피정맥으로부터 약 0.5 ml의 혈액을 EDTA-2K 함유 채혈병(녹십자, 용인)에 채취하였다. 혈구자동계측장치(Coulter Counter T-540, Coulter Counter Electronics, USA)를 이용하여 총백혈구수(white blood cell count, WBC), 적혈구수(red blood cell count, RBC), 혈색소 농도(hemoglobin concentration), 적혈구용적(hematocrit), 평균적혈구용적(mean corpuscular volume, MCV), 평균적혈구혈색소량(mean corpuscular hemoglobin, MCH), 평균적혈구혈색소농도(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC) 및 혈소판수(platelet count)를 측정하였다. 자동분석 후 남은 혈액을 이용하여 백혈구 감별계산을 위한 도말표본을 제작하였다. 자연건조한 도말표본을 Wright 염색법으로 염색하고, 각 표본당 200개의 백혈구를 관찰하여 총백혈구에 대한 백분율로 표기하였다.

혈청생화학적 검사

혈액학적검사와 같은 방법으로 4 ml의 혈액을 채혈하여 혈청분리관(Iatron Laboratoies Inc., Japan)에 넣고 15분간 상온에 방치하였다. 3,000 rpm으로 10분간 원심분리하여 획득한 혈청을 -80℃의 저온 냉동기에 분석할 때까지 보관하였다. 생화학 자동분석장치(Shimadzu-CL-7200, Shimadzu Co., Japan)와 전해질 자동분석장치(644 Na/K/Cl Analyzer, Ciba-Corning Co., USA)를 이용하여 AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase), 알카리성 포스파타아제(alkaline phosphatase), 크레아틴 포스포키나제(creatine phosphokinase), 혈당(glucose), 총단백질(total protein), 알부민(albumin), 알부민/글로부린 비율(albumin/globulin ratio), 혈중요소질소(blood urea nitrogen), 크레아티닌(creatinine), 중성지방(triglyceride), 인지질(phospholipid), 총콜레스테롤(total cholesterol), 총빌리루빈(total bilirubin), 칼슘(calcium), 무기인(inorganic phosphorus), 염소(chloride), 나트륨(sodium) 및 칼륨(potassium)치를 측정하였다.

부검

투여 후 14일째에 모든 생존 동물을 pentobarbital (중의제약, 서울)로 마취 후 액와동맥 절단으로 방혈·치사시켜 부검하였다. 모든 생존동물과 도중 사망동물에 대해서 육안적 부검소견을 관찰하였다.

통계학적 분석

시험자료에 대한 통계분석은 SAS program (Statistical Analysis System Institute Inc., Version 6.12, NC, USA)을 이용하여 실시하였다. 시험결과는 가능한 한 평균값과 표준편차로 표기하였다. 반수치사량은 Probit 법을 이용하여 산출하였고, 체중과 혈액학치 및 혈청생화학치에 대해서는 Kruskal-Wallis ANOVA (analysis of variance)로 유의성을 조사한 후 통계학적 차이가 인정된 자료는 Dunnett 다중비교법으로 유의차를 분석하였다. 유의수준은 5% 및 1%에서 검정하였다.

결 과

사망동물 및 반수치사량

Amitraz의 1회 피하투여에 의한 수컷 비글 개의 치사율은 Table 1에 요약하였다. 50 mg/kg 용량군에서는 투여 후 3일

Table 1. Mortality in male beagle dogs after single subcutaneous injection of amitraz (n=3)

Dose (mg/kg)	0	2	10	50
Days 0~2	0 ^{a)}	0	0	0
Day 3	0	0	0	1
Day 4	0	0	0	0
Day 5	0	0	0	0
Day 6	0	0	0	0
Day 7	0	0	0	2
Days 8~14	0	0	0	0
Final mortality (%)	0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	3/3 (100)

^{a)}No. of dead animals.

째에 1마리가 사망하였으며, 투여 후 7일째에는 나머지 2마리가 심한 독성증상으로 인해 빈사상태를 보여 안락사 시켰다. 반면, 10 및 2 mg/kg 용량군에서는 사망동물이 관찰되지 않았다. 따라서 본 시험조건에 의한 amitraz의 단회피하투여 반수치사량은 22.3 mg/kg (95% 신뢰한계: 산출되지 않음)으로 산출되었다.

일반증상

Table 2에서 보논바와 같이 시험물질의 투여와 관련된 주

Table 2. Clinical findings in male beagle dogs after single subcutaneous injection of amitraz (n=3)

Dose (mg/kg)	Findings	Days after treatment														
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
0	Appears normal	3 ^{a)}	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	2	Appears normal	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	3	3
	Anorexia	0	3	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Edema in the injection sites	0	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass formation in the injection sites	0	0	3	3	3	3	3	3	3	0	0	0	0	0	0
10	Anorexia	0	3	3	3	3	3	3	2	0	1	0	0	0	0	
	Depression	3	3	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
	Vomiting	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Decreased locomotor activity	3	3	3	3	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	
	Edema in the injection sites	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
50	Mass formation in the injection sites	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
	Abscess formation in the injection sites	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	
	Paresis in the limbs	0	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Anorexia	0	3	3	2	2	2	2	2	- ^{b)}	-	-	-	-	-	
	Depression	3	3	3	2	2	2	2	2	-	-	-	-	-	-	
	Vomiting	1	1	1	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	
	Lacrimation	0	2	2	2	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	
	Ataxia	3	3	3	2	2	2	2	2	-	-	-	-	-	-	
	Mass formation in the injection sites	0	2	2	2	2	2	2	2	-	-	-	-	-	-	
	Abscess formation in the injection sites	0	0	0	2	2	2	2	2	-	-	-	-	-	-	
Paresis in the limbs	0	3	3	2	2	2	2	2	-	-	-	-	-	-		
Recumbency	0	3	3	2	2	2	2	2	-	-	-	-	-	-		
Moribundity	0	0	1	0	0	0	0	0	2	-	-	-	-	-		
Death	0	0	0	1	0	0	0	0	2	-	-	-	-	-		

^{a)}Number of dogs with the clinical signs.

^{b)}Data unavailable.

요 일반소견들은 식욕부진(anorexia)과 침울(depression), 구토, 유루(lacrimation), 운동성감소, 운동실조(ataxia), 투여부위의 부종, 종괴 및 농양형성, 사지의 부전마비(paresis), 횡와위(recumbency), 빈사(moribundity) 및 사망이었다. 저농도군의 동물에서는 식욕부진과 투여부위의 부종 및 종괴 형성이 관찰되었으나 투여 후 8일 이후에는 이상소견이 관찰되지 않았다. 반면, 중간 및 고농도군에서는 상기한 대부분의 소견들이 관찰되었고, 고농도군의 동물들은 일반증상의 악화로 빈사 또는 사망이 나타났다.

체중변화

Table 3의 자료에서 보는바와 같이 대조군의 동물은 시험기간 중 정상적인 체중증가를 나타내었다. 반면, 2 및 10 mg/kg 투여군에서는 투여 전의 체중에 비해 체중의 감소 또는 증가억제가 관찰되었고, 50 mg/kg 투여군에서는 지속적인 체중감소가 관찰되었다.

혈액학적 소견

투여 후 14일째에 부검한 동물의 혈액검사 결과, Table 4에 나타낸바와 같이 2 mg/kg 투여군에서 백혈구 수가 대조군에 비해 통계학적으로 유의성있게 증가하였으며, 그 외의 검사항목에서는 유의성있는 차이가 인정되지 않았다.

혈청생화학적 소견

투여 후 14일째에 부검한 동물의 혈청생화학치를 분석한 결과(Table 5), 모든 검사항목에서 대조군과 시험물질 투여군과의 통계학적 유의성은 인정되지 않았다.

육안적 부검소견

빈사처리 및 사망동물과 계획도살 동물의 부검시 관찰된 육안적 부검소견은 Table 6에 요약하였다. 최고용량인 50 mg/kg 투여군에서는 투여부위의 근육출혈(muscular hemorrhage)이 3례, 투여부위의 염증(inflammation)이 2례, 간의

Table 3. Body weight changes in male beagle dogs after single subcutaneous injection of amitraz (n=3)

Dose (mg/kg)	Days after treatment				
	0	1	3	7	14
0	9566 ± 310.7	9588 ± 310.9	9663 ± 321.2	9626 ± 322.7	9686 ± 314.0
2	10409 ± 925.7	10355 ± 1072.9	10307 ± 1057.7	10457 ± 1035.8	10217 ± 962.6
10	9867 ± 1124.5	9659 ± 837.8	9764 ± 934.2	9723 ± 1030.0	9799 ± 1028.9
50 ^{a)}	10442 ± 346.8	10218 ± 480.1	9994 ± 549.4	9488 ± 717.7	- ^{b)}

Values are presented as means ± SD (g).

^{a)}A single dog died on day 3 after treatment and the other two beagles were sacrificed on day 7 after treatment due to the moribundity.

^{b)}Data unavailable.

Table 4. Hematological findings in male beagle dogs after single subcutaneous injection of amitraz (n=3)

Dose (mg/kg)	0	2	10
RBC (×10 ¹² /l)	6.48 ± 0.294 ^{a)}	7.55 ± 0.425*	6.78 ± 0.252
Hemoglobin (g/dl)	14.7 ± 1.04	16.9 ± 1.06	15.8 ± 0.10
Hematocrit (%)	38.2 ± 3.32	43.6 ± 3.48	40.5 ± 1.50
MCV (fl)	58.9 ± 2.86	57.7 ± 2.49	59.7 ± 0.71
MCH (pg)	22.7 ± 0.90	22.4 ± 0.44	23.3 ± 0.66
MCHC (g/dl)	38.5 ± 0.76	38.8 ± 1.00	39.1 ± 1.10
Platelet (×10 ⁹ /l)	275 ± 75.8	400 ± 25.2	374 ± 41.6
WBC (×10 ⁹ /l)	9.90 ± 2.796	9.29 ± 1.793	9.61 ± 0.973
Neutrophils (%)	58.1 ± 0.294	63.9 ± 6.62	62.1 ± 2.67
Lymphocytes (%)	29.7 ± 6.56	24.2 ± 6.00	26.5 ± 1.01
Monocytes (%)	7.0 ± 0.50	6.3 ± 1.01	5.1 ± 0.87
Eosinophils (%)	2.6 ± 1.61	3.3 ± 1.35	3.6 ± 1.40
Basophils (%)	2.0 ± 0.45	2.0 ± 0.21	2.2 ± 1.27
LUC (%)	0.5 ± 0.15	0.2 ± 0.06	0.5 ± 0.25

RBC, red blood cells; WBC, white blood cells; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; LUC, large unstained cell.

^{a)}Values are presented as means ± SD.

* Significant difference at P<0.05 level compared with the control group.

Table 5. Serum biochemical findings in male beagle dogs after single subcutaneous injection of amitraz (n=3)

Dose (mg/kg)	0	2	10
Asparate aminotransferase (IU/l)	32.5 ± 12.44 ^{a)}	31.1 ± 2.55	31.3 ± 6.93
Alanine aminotransferase (IU/dl)	23.8 ± 8.70	33.6 ± 1.11	23.6 ± 6.46
Alkaline phosphatase (mg/dl)	264 ± 151.7	150 ± 31.3	311 ± 176.2
Blood urea nitrogen (mg/dl)	16.0 ± 5.66	14.8 ± 1.40	20.8 ± 3.08
Creatinine (mg/dl)	0.64 ± 0.195	0.87 ± 0.071	0.75 ± 0.025
Glucose (mg/dl)	88.0 ± 8.60	89.7 ± 2.65	85.3 ± 5.65
Total cholesterol (mg/dl)	149.1 ± 28.51	139.2 ± 18.66	133.4 ± 14.19
Total bilirubin (mg/dl)	0.076 ± 0.0176	0.095 ± 0.0240	0.085 ± 0.0120
Total protein (g/dl)	6.22 ± 0.375	6.26 ± 0.605	6.17 ± 0.172
Albumin (g/dl)	3.53 ± 0.135	3.57 ± 0.084	3.49 ± 0.074
Creatine phosphokinase (IU/l)	308 ± 324.9	214 ± 70.5	203 ± 73.4
Triglyceride (mg/dl)	55.0 ± 45.22	24.5 ± 9.68	40.6 ± 10.69
Calcium (mg/dl)	9.96 ± 0.385	9.67 ± 0.391	9.73 ± 0.285
Inorganic phosphate (mg/dl)	4.67 ± 0.635	4.15 ± 0.211	4.78 ± 0.110
Phospholipid (mg/dl)	317 ± 32.3	303 ± 51.1	288 ± 27.3
Albumin/globulin (ratio)	1.32 ± 0.065	1.36 ± 0.242	1.31 ± 0.146
Sodium (mmol/l)	147 ± 1.2	147 ± 2.5	148 ± 2.0
Potassium (mmol/l)	4.68 ± 0.194	4.52 ± 0.186	4.52 ± 0.342
Chloride (mmol/l)	113 ± 1.5	113 ± 1.0	114 ± 2.0

^{a)}Values are presented as means ± SD.

No significant differences were detected between the groups.

Table 6. Gross findings in male beagle dogs after single subcutaneous injection of amitraz (n=3)

Dose (mg/kg)	0	2	10	50
Appears normal	3 ^{a)}	3	2	0
Injection sites:				
muscular hemorrhage	0	0	1	3
inflammation	0	0	1	2
Liver: congestion	0	0	0	3
Kidney: congestion	0	0	0	2

^{a)}No. of animals with the gross findings.

충혈(congestion)이 3례, 그리고 신장의 충혈이 2례 관찰되었다. 10 mg/kg 투여군에서도 투여부위의 근육출혈과 염증이 각각 1례 관찰되었으나 그 외의 이상소견은 관찰되지 않았으며, 2 mg/kg 투여군에서는 어떠한 육안적 이상소견도 인정되지 않았다.

고 찰

일반증상 관찰시, 시험물질 투여군에서 관찰된 식욕부진과 침울, 구토, 유루, 운동성감소, 보행실조, 투여부위의 부종, 종괴 및 농양형성, 사지의 부전마비, 황와위 및 빈사 소견은 발생빈도 및 발생정도에서 용량의존적으로 증가한 것으로 보아 시험물질의 투여에 기인된 것으로 판단된다. 모든 투여군의 동물에서 관찰된 체중의 감소 또는 증가억제 역시 시험물질의 투여에 기인된 것으로 판단되며, 일반증상에서 관찰

된 독성소견과 일치하는 소견이다. 2 및 20 mg/kg 투여군의 경우, 시험물질의 투여에 기인된 일반증상과 체중변화는 시간의 경과에 따른 회복성이 인정되었으나 50 mg/kg 투여군에서는 이들 소견의 점진적 악화로 인해 모든 동물이 지속적인 체중감소와 빈사 또는 사망소견을 나타내었다. 다른 연구자들의 시험결과에 따르면, amitraz가 개에서 유발하는 주요 부작용은 중추신경계 억압과 반사작용 소실(loss of reflexes), 서맥, 저혈압, 저체온, 고창증, 당뇨병, 구토, 산동, 고혈당증 등으로 알려져 있고[2,6,7], 이는 본 시험에서 관찰된 일반증상과 관련되는 소견이다. 비글 개에 대한 반수치사량의 경우, Patton과 Sutton [13]은 amitraz의 경구투여 반수치사량이 100 mg/kg이라고 보고하였으며, 이 후 Hugnet 등[6]은 100 mg/kg의 용량으로 6마리의 비글 개에게 단회 경구투여한 결과, 아드레날린성 α₂-수용체 흥분작용과 관련된 증독증상을 유발하였으나, 사망은 관찰되지 않아 경구투여 최소치사량은 100 mg/kg을 상회한다고 하였다. 본 시험에서 산출된 amitraz의 피하투여 반수치사량은 22.3 mg/kg으로 나타났으며, 이는 투여경로에 따라 독력(toxic potency)의 차이가 매우 크다는 것을 나타낸다. 한편, amitraz의 정맥 투여는 1 mg/kg 용량에서도 진정과 반사작용소실, 저체온, 서맥, 저혈압, 호흡완만 및 산동 등의 증독증상을 유발하지만, 사망은 유발하지 않는 것으로 밝혀졌다[2].

투여 후 14일째에 동물을 부검하여 혈액 및 혈청생화학치에 대한 변화를 측정한 결과, 생존동물에서는 어떠한 변화도 유발하지 않은 것으로 나타났다. Hsu와 Schaffer [8]에 따르

면, 개를 모낭충증(demodicosis)이나 진드기 구제에 대한 권장용량의 2배인 555 ppm의 온수에 침지하면 급격한 혈당상승이 유발되며, 이는 인슐린 분비의 억제에 기인된 소견이라고 하였다. Hugnet 등[7]도 amitraz 100 mg/kg을 개에게 단회 경구투여하여 혈당농도의 현저한 상승을 관찰하였으며, Grossman [5]은 진드기구제용 목줄(acaricide collar)의 섭취으로 중독된 개에서 고혈당증을 관찰한 바 있다. 상기한 연구결과와는 달리 본 시험에서는 혈당의 변화를 포함한 혈액 및 혈청생화학 항목에서 어떠한 변화도 인정되지 않았는데, 이는 시험물질 투여 후의 측정시기의 차이에 기인된 결과로 판단되며, 임상병리학적 변화를 세부적으로 관찰하기 위해서는 투여 후 경시적인 채혈 및 분석이 필요한 것으로 사료된다.

부검시 투여군의 동물에서 관찰된 투여부위의 근육출혈과 염증 소견은 amitraz의 국소독성에 기인된 것으로 판단되며, 50 mg/kg 용량군의 사망동물에서 관찰된 간 및 신장의 총혈 소견은 amitraz가 간과 신장의 실질세포에 독성을 유발하였음을 나타낸다. Al-Qarawi 등[1]의 연구결과에 따르면, amitraz의 근육 또는 복강주사에 의해 사망한 랫드에서 간과 신장, 심장, 소장 및 비장에서 총혈과 출혈이 관찰되었고, 투여부위에서는 근육출혈 또는 섬유성 복강염이 관찰되었다고 한다. 본 시험에서 관찰된 근육출혈과 염증 소견은 상기 연구자들의 연구결과와 일치하는 소견으로서 경피 또는 피하노출시 노출부위에 국소적인 독성반응을 유발한다는 것을 암시해 준다.

요 약

본 연구는 살충제 amitraz의 피하투여 급성독성을 평가하기 위해 0, 2, 10 및 50 mg/kg 용량으로 1회 피하투여한 후, 사망률과 일반증상, 체중, 혈액 및 혈청생화학 및 부검소견에 미치는 영향을 평가하였다. 시험결과, 비글 개에 있어서 amitraz의 단회 피하투여는 식욕부진과 침울, 구토, 유루, 운동성감소, 보행실조, 투여부위의 부종, 종피 및 농양형성, 사지의 부전마비, 횡와위, 빈사, 사망, 체중감소, 투여부위의 근육출혈과 염증, 그리고 간과 신장의 총혈을 유발하는 것으로 나타났다. 반면, 투여 후 14일째에 생존동물의 혈액 및 혈청생화학치에서는 시험물질의 투여와 관련된 어떠한 변화도 인정되지 않았다. 결론적으로 본 시험조건하에서 비글 개에 대한 amitraz의 반수치사량은 22.3 mg/kg (95% 신뢰한계: 산출되지 않음)이고, 무해용량(no-observed-adverse-effect level)은 2 mg/kg 이하로 사료된다.

참 고 문 헌

- Al-Qarawi, A. A., M. S. Al-Damegh and S. E. Adam. 1999. Effects of amitraz given by different routes on rats. *Vet. Hum. Toxicol.* **41**, 355-357.
- Andrade, S. F. and M. Sakate. 2003. The comparative efficacy of yohimbine and atipamezole to treat amitraz intoxication in dogs. *Vet. Hum. Toxicol.* **45**, 124-127.
- Cullen, L. K. and J. A. Reynoldson. 1987. Cardiovascular and respiratory effects of the acaricide amitraz. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **10**, 134-143.
- Filazi, A., M. Sireli and F. Kalkan. 2003. The influence of amitraz on biochemical parameters in mice. *Hum. Exp. Toxicol.* **22**, 99-101.
- Grossman, M. R. 1993. Amitraz toxicosis associated with ingestion of an acaricide collar in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **203**, 55-57.
- Hugnet, C., P. Berny and G. Lorgue. 1995. Amitraz poisoning in dogs: atipamezole treatment. *Rev. Med. Vet.* **146**, 85-88.
- Hugnet, C., F. Buronrosse, X. Pineau, J. L. Cadore, G. Lorgue. and P. J. Berny. 1996. Toxicity and kinetics of amitraz in dogs. *Am. J. Vet. Res.* **57**, 1506-1510.
- Hsu, W. H. and D. D. Schaffer. 1988. Effects of topical application of amitraz on plasma glucose and insulin concentrations in dogs. *Am. J. Vet. Res.* **49**, 103-131.
- Kim, J. C., S. H. Kim, D. H. Shin, T. H. Ahn, H. C. Kim, Y. B. Kim, C. Z. Jiang, J. Han and M. K. Chung. 2004. Effects of prenatal exposure to the environmental pollutant 2-bromopropane on embryo-fetal development in rats. *Toxicology* **196**, 77-86.
- Leung, V. K, T. Y. Chan and V. T. Yeung. 1999. Amitraz poisoning in humans. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **37**, 513-514.
- NRC (National Research Council). 1996. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. National Research Council. National Academy, Washington.
- OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development). 1987. *Guidelines for the testing of chemicals. No. 401: Acute Oral Toxicity*, Organisation for Economic Cooperation and Development. Adopted 24 Feb 1987, Paris.
- Patton, D. S. G. and M. M. Sutton. 1971. *Acute toxicity studies on BTS 27,419, an acaricide*. Unpublished report No. P71544 from The Boots Pure Drug Company, Nottingham, United Kingdom. Submitted to WHO by Schering Agrochemicals Ltd.
- Proudfoot, A. T. 2003. Poisoning with amitraz. *Toxicol. Rev.* **22**, 71-74.
- Rural Development Administration. 2000. *Testing Guidelines for Safety Evaluation of Pesticides*. Rural Development Administration Notification 2000-1 (April 10, 2000), Suwon.
- The Agrochemicals Handbooks. 1994. Royal Society of Chemistry Information Systems, 3rd eds. Unwin Brothers Ltd, Surrey, England.
- Thomson, W. T. 1993. *Agricultural Chemicals. Book II: Herbicides*. Thomson Publications, Fresno, CA.
- US EPA (Environmental Protection Agency). 1987. EPA Fact sheet No. 147 Amitraz. US EPA. Washington, DC, USA.
- Xavier, F. G., M. M. Kogika and H. D. S. Spinosa. 2002. Common causes of poisoning in dogs and cats in a Brazilian veterinary teaching hospital from 1998 to 2000. *Vet. Hum. Toxicol.* **44**, 115-116.

1. Al-Qarawi, A. A., M. S. Al-Damegh and S. E. Adam. 1999. Effects of amitraz given by different routes on rats. *Vet.*